

СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.П. ХАРЧЕНКО, В.В. КЕШЕЛАВА, Е.А. ШУИНОВА

Кафедра онкологии и рентгенорадиологии РУДН.

117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Разработан оригинальный препарат в виде таблетки для лечения больных раком молочной железы, представляющий собой радионуклид ^{59}Fe с наведенной активностью 0,8 мкКи на одну дозу приема. Принцип действия препарата, по мнению авторов, заключается в распространении железа током крови, избирательном накоплении в клетках опухолевой ткани и воздействии на них β -излучением. С 1994 по 2004 гг. 58 больным по поводу местно-распространенного рака молочной железы проведено лечение, включавшее сочетанную лучевую терапию, представленную дистанционной лучевой терапией и интракорпоральным облучением радиофармпрепаратом на основе ^{59}Fe , и хирургическим этапом в виде органосохраняющей операции. Полученные показатели общей и безрецидивной выживаемости сопоставимы с результатами, полученными при использовании общепринятых схем лечения, и позволяют рекомендовать применение сочетанной лучевой терапии в клинической онкологии.

Ключевые слова: местно распространенный рак молочной железы, сочетанная лучевая терапия, органосохраняющее лечение.

По данным большинства исследователей, 30-50% больных раком молочной железы (РМЖ) в России обращаются за лечебной помощью в III стадии болезни, что входит в представление о местно-распространенном РМЖ. [1] Лечение больных местно-распространенным раком молочной железы (МР РМЖ) является актуальной проблемой онкологии, при этом частота местных рецидивов колеблется от 8,5 до 36% к пяти годам наблюдений, а отдаленные метастазы возникают у 25-46 % пациентов. [2, 5, 8-10] По данным ряда авторов показатели выживаемости после органосохраняющего лечения в данной группе больных не уступают аналогичным показателям по сравнению с больными, которым в качестве хирургического этапа лечения была выполнена радикальная мастэктомия. [3, 6]

В последние годы в литературе появились сообщения о применении радиофармпрепарата (РФП) на основе ^{59}Fe для диагностики и лечения больных радиочувствительными опухолями: рак молочной железы, пищевода, почки, увеальных меланом и др. [4] Нами разработан РФП, представляющий собой радионуклид ^{59}Fe с наведенной активностью 0,8 мкКи ($2,96 \times 10^4$ Бк) на одну дозу приема в виде таблетки, которая создает облучение патологического очага дозой порядка 1,1 мкЗв.

Как показали фармакокинетические исследования, радиоактивность препарата в крови, селезенке, почках, костном мозге и мышечной ткани незначительно превышает фоновый уровень. Уровень накопления препарата в опухоли достигает 0,7-0,9% введенного количества (концентрация 0,1-0,25 %/г) и не изменяется в течение 48 часов, что можно объяснить обильным кровоснабжением опухолевой ткани.

Принцип действия препарата заключается в распространении железа током крови, избирательном накоплении в клетках опухолевой ткани и воздействии на них β -излучением, что позволяет подвергать опухоль облучению стабильно заданной дозой независимо от ее локализации и количества макро- и микрометастазов. Положительный эффект воздействия препарата на опухолевые клетки достигается при лечении относительно малыми дозами. Такой эффект может объясняться переносом радиационных поражений с одних молекул на другие, (реакциями непрямого воздействия), имеющими цепной характер.

Приказом министра здравоохранения РФ и фармакологическим государственным комитетом препарат разрешен для применения в практическом здравоохранении и серийному производству. Утверждена инструкция к использованию препарата, налажено серийное производство.

В период с 1994 по 2004 гг. в клинике РНЦРР МЗ РФ 58 больным по поводу МР РМЖ в плане комплексного лечения проводилась сочетанная лучевая терапия, включающая дистанционную гамма-терапию и интракорпоральное облучение РФП. Возраст

больных в 17,2% (10) наблюдений не превышал 40 лет, в 24,1% (14) – 40-49 лет, в 31,1% (18) – 50-59 лет, в 15,5% (9) – 60-69 лет, а в 12,1% (7) – превысил 70 лет. Возраст самой молодой пациентки составил 24 года, самой пожилой – 77 лет. В среднем он составил 52 года. Распределение больных по стадиям было следующим: с распространенностью процесса T_2N_0 – 16 (27,7 %) больных, с распространенностью T_2N_1 – 7 (12,1 %), T_2N_2 – 2 (3,4 %), T_3N_0 – 11 (18,9 %), T_3N_1 – 7 (12,1 %), T_3N_2 – 1 (1,7 %), T_4N_0 – 3 (5,2 %), T_4N_1 – 4 (6,9 %), T_4N_2 – 2 (3,4 %), по поводу двустороннего поражения получили лечение 5 (8,6 %) больных.

Всем больным перед хирургическим лечением в плане комплексного лечения проводилось интракорпоральное облучение РФП по 1 таблетке в течение 10-15 дней ежедневно. Лечение проводили амбулаторно, больные вели привычный образ жизни. С целью изучения эффективности воздействия РФП и его способности включаться в опухолевые клетки по окончании курса предоперационного облучения препаратом больным выполнялось контрольное маммографическое исследование и, при необходимости, магнитно-резонансная томография (МРТ), где в качестве контраста выступал РФП.

Маммографическое исследование выполнялось перед началом и по окончании курса радионуклидотерапии ^{59}Fe . Оценивалась фоновая картина, состояние тканей молочной железы, локализация и количество патологически измененных участков, их размеры, контуры. Полной регрессии опухоли не удалось добиться ни в одном из наблюдений. У одной пациентки была зафиксирована частичная регрессия опухоли на 25% по данным маммографии (рис. 1). В большинстве наблюдений были зарегистрированы случаи стабилизации процесса.



На фоне диффузной фиброзной мастопатии средней степени выраженности в верхне-наружном квадранте определяются две тени размерами 2,5×1,05 см 1,5×1,5 см, между ними участки уплотнений структуры железы до 1 см в диаметре.



Отмечается уменьшение размеров узлов с 2,5×1,05 до 1,2×1,05 см и с 1,4×1,05 до 0,9×0,6 см. Расположенные на границе наружных квадрантов участки уплотнения структуры с микрокальцинатами размерами 0,8 и 0,6 см без динамики.

Рис. 1. Рентгенологическая регрессия опухоли на фоне предоперационного курса РФП. Больная О., 52 лет. Маммограммы до и после проведения курса радионуклидотерапии

Диагноз во всех случаях устанавливался цитологически до операции, и гистологически подтверждался после операции. При этом, при цитологическом исследовании препарата с окраской по Перлсу отмечалось включение железа в клетки опухоли.

Семерым больным, с подозрением на метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, не диагностированное до операции, проводилась предоперационная ретроградная лимфография. Для обнаружения и индикации сторожевых лимфатических узлов больным за 1-1,5 часа до операции в 4 точки по периметру опухоли вводили раствор красителя. При этом во время операции сторожевые лимфатические узлы и идущие к ним лимфатические коллекторы прокрашивались в синий цвет и становились видимыми (рис. 2). При срочном гистологическом исследовании метастатическое поражение сторожевого лимфатического узла было выявлено в 1 случае.

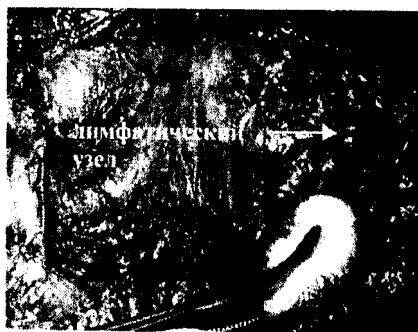


Рис. 2. Аксиальная лимфатическая разметка

Больные оперированы спустя 1-3 суток после окончании курса радиоиммунотерапии. Всем 58 больным выполнены органосохраняющие операции: 48 больным – радикальная резекция молочной железы, трем – туморэктомия. Семи женщинам в возрасте от 24 до 57 лет произведено хирургическое вмешательство в объеме подкожной мастэктомии с одномоментной маммопластикой аллопротезом. Во время операции особенностей, связанных с проведенным лечением, отмечено не было. Объем кровопотери составил от 50 до 150 мл. Продолжительность хирургического вмешательства варьировала в пределах от 30 минут до 1,5 часов. У всех больных послеоперационная рана зажила первичным натяжением, осложнений хирургического лечения в послеоперационном периоде не отмечалось. Продолжительность и степень выраженности лимфореи в послеоперационном периоде у исследуемой группы больных были стандартными и не превышали 21 дня.

При радикальной резекции проводилось удаление широкого сектора молочной железы в едином блоке с прилежащим участком фасции большой грудной мышцы, причем расстояние от опухоли до края резекции составляло не менее 3 см. Клетчатку подмышечной, подключичной, подлопаточной областей удаляли из основного разреза, а в случае медиальной локализации опухоли – из дополнительного.

У 7 больных, возраст которых колебался от 24 до 57 лет, хирургический этап лечения как вариант органосохраняющей операции включал одномоментную алломаммопластику с использованием эндопротезов. При этом использовались круглые геленаполненные имплантанты с текстурированной поверхностью с размерами пор текстуры в диапазоне ~200 - 800 микрон, обеспечивающей врастание тканей в оболочку, благодаря чему впоследствии импланты приобретали полную неподвижность в хирургическом кармане. В зависимости от объема реконструируемой молочной железы стиль протеза подбирался в соответствии с показателем профильности (отношения профиля (проекции) протеза к диаметру). Диапазон объемов используемых имплантов составил от 200 до 270 куб см.

Пятерым больным было выполнено хирургическое вмешательство в объеме подкожной мастэктомии, в том числе у двух – с удалением сосково-ареолярного комплекса, а одной пациентке – в объеме подкожной биквадрантэктомии с удалением сосково-ареолярного комплекса.

Методика операции включала следующие этапы: разрез кожи выполняли над опухолью.

После выполнения подкожной мастэктомии узловыми швами формировали ложе для протеза. Протез устанавливали в сформированное ложе на большую грудную мышцу. Ложе протеза дренировали двумя полихлорвиниловыми дренажами, установленными латерально и медиально, которые удаляли в сроки от 30 до 45 дней. Кожу и подкожную клетчатку над протезом ушивали узловыми швами. Лимфаденэктомию выполняли из отдельного доступа. Одной пациентке для создания оптимального косметического эффекта была выполнена редукционная маммопластика контрлатеральной молочной желе-

зы. Длительность лимфореи из подмышечной области в послеоперационном периоде в среднем составила 15 дней.

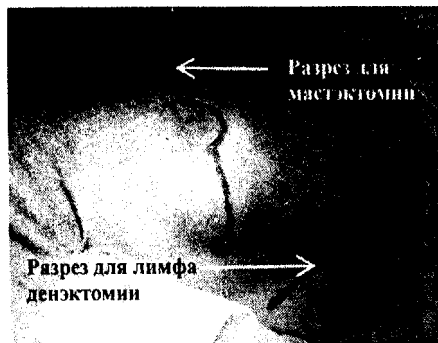
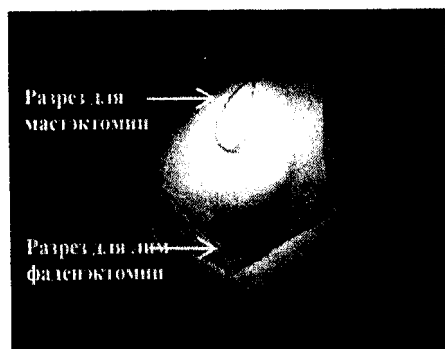


Рис. 3. Линии кожных разрезов.

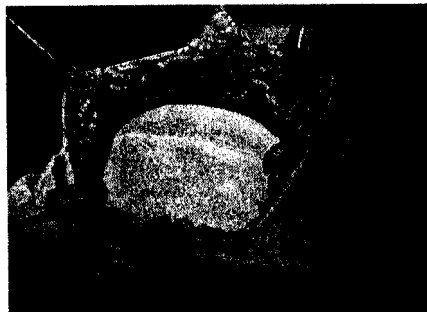


Рис. 4. Этап операции: протез установлен в ложе.

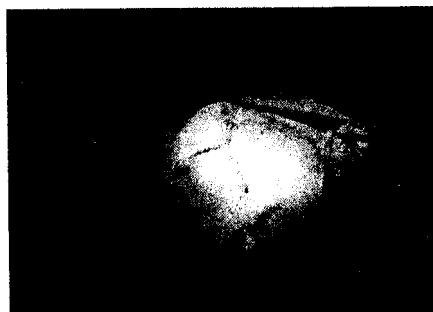
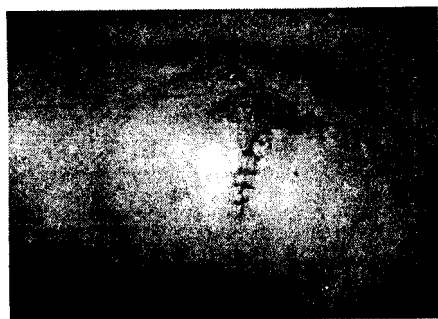


Рис. 5. Вид в конце операции

Всем больным спустя 4-6 недель после операции проводили дистанционную гамма-терапию на автоматизированном гамма-терапевтическом комплексе с программным управлением «Рокус-АМ-аспект». В подавляющем большинстве случаев использовали методику трехпольного облучения, реализованную в стандартном положении больной лежа на спине с отведенной рукой, и кистью, зафиксированной на затылке. В зону облучения включали молочную железу и надключичную область на стороне поражения, а в

случае центрально-медиальной локализации первичной опухоли (гистологически подтвержденных метастазов) – подключичную и парастернальную области. Молочную железу подвергали воздействию с двух противолежащих, тангенциально расположенных прямоугольных полей, а надключичную зону – с одного смежного фигурного поля. Маркировку полей облучения осуществляли в процессе предлучевой топометрической подготовки. Ввиду существенного возрастания постлучевых осложнений по мере повышения разовой очаговой дозы (РОД) реализацию программы лучевой терапии проводили в режиме мелкого фракционирования дозы с РОД 2 Гр. Суммарную очаговую дозу (СОД) на весь объем железы доводили до 50-54 Гр, с последующим локальным увеличением СОД на зону операции до 60-64 Гр. Доза в над- подключичной области составляла 44-46 Гр. В большинстве случаев после СОД 22-24 Гр делался двух-трехнедельный перерыв в облучении, способствовавший успешной реализации лечебной программы.

Косметический эффект органосохраняющих и реконструктивных хирургических вмешательств оценивали как непосредственно после операции, так и спустя 3-6 месяцев после окончания лечения. При этом учитывалось как мнение врача, так и мнение пациентки. Оценку косметического эффекта проводили по международной классификации.

Все женщины были довольны тем, что удалось сохранить молочную железу. По данным объективного осмотра и пальпации получена следующая картина: отличный результат отмечен в 6 случаях, хороший – в 49, удовлетворительный – в 3 наблюдениях.



Рис. 6. Больная Н., 65 лет. 28-е сутки после операции. Очень хороший результат лечения



Рис. 7. Больная С., 49 лет. Первично-множественный синхронный рак молочных желез. 28-е сутки после операции. Хороший результат лечения

Нами изучены частота и сроки появления рецидивов, отдаленных метастазов и летальных исходов в изучаемой группе, а также общая продолжительность жизни больных и выживаемости без признаков прогрессирования опухоли.

В различные сроки выбыли из под наблюдения по различным причинам, в том числе ввиду проживания за пределами Москвы, 20 больных. К настоящему времени прослежена судьба 38 пациенток. Сроки наблюдения за больными составили от 6 до 120 месяцев. 18 больных прослежено более трех лет, 17 – более пяти лет, 11 – более семи лет и 4 – более 10 лет. Медиана наблюдения составила 60 месяцев.

Возврат болезни в сроки от 12 до 22 месяцев зафиксирован у 2 пациенток из 28. В одном случае наблюдался регионарный рецидив в подмышечных лимфатических узлах спустя 22 месяца после окончания лечения, в одном – генерализация процесса с метастатическим поражением печени спустя 12 месяцев после окончания комплексного лечения. В целом частота местного излечения (отсутствие местнорегионального рецидива) при медиане наблюдения 60 месяцев составила $96,4 \pm 3,5\%$.

По результатам анализа продолжительности жизни больных, общая трех-, пяти-, семи- и десятилетняя выживаемость больных МР РМЖ, получавших в плане комплексного лечения сочетанную лучевую терапию, составила 100%, $94 \pm 5,76\%$, $90,9 \pm 8,76\%$ и

75±21,65% соответственно, а безрецидивная – 88,89±7,4%, 88,2±7,8%, 81,8±11,63% и 75±21,65%. В процессе наблюдения за больными нами в одном случае, спустя 4 года после комплексного лечения, включавшего радиоиммунотерапию РФП, по поводу рака левой молочной железы $T_3N_0M_0$, выявлено метакхронное поражение контралатеральной молочной железы. Пациентке проведено комплексное лечение, включавшее сочетанную лучевую терапию и органосохраняющее хирургическое лечение. При последующих контрольных обследованиях, признаков местного рецидивирования и отдаленного метастазирования не выявлено.

Анализ результатов лечения больных показал, что полученные величины безрецидивной и общей выживаемости при применении разработанной методики лечения, сопоставимы с результатами, полученными при использовании общепринятых, стандартных схем лечения.

Литература

1. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика рака молочной железы//В кн: Новое в терапии рака молочной железы, под ред. проф. Н.И. Переводчиковой – Москва – 1998 г. – с. 6-10.
2. Харченко В. П., Хмелевский Е. В., Паньшин Г. А. Местная эффективность различных вариантов комплексного лечения рака молочной железы III стадии//Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы маммологии». – Ижевск – 1998 – с. 197-203
3. Кампова-Полевая Е.Б., Огнерубов Н.А., Кондратьева А.П. и др. Возможности органосохранных операций при местно-распространенном раке молочной железы//Материалы II Конгресса закавказских гос., Баку – 2001 г – с. 99
4. Харченко В.П., Кешелова В.В., Паньшин Г.А. и др. Комбинированная лучевая терапия при комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы//Материалы 2-ой международной научно-практической конференции «Медицинские и экологические эффекты ионизирующей радиации» – Северск – Томск – 2003 – с. 220-221.
5. Crowe J. P., Gordon N. H., Antunez A. R., et al. Local-regional breast cancer recurrence following mastectomy//Arch. Surg. – 1991 – vol. 126 – p. 429 Abstr.
6. Khanna M. M., Mark R. J., Silverstein M. J., et al. Breast conservation management of breast tumors 4 cm or larger//Arch. Surg. – 1992 – vol. 127 – p. 1038 Abstr.
7. Goldhirsch A., Gelber R. D., Prince K. N., et al. Effect of systemic adjuvant treatment on first sites of breast cancer relapse//Lancet – 1994 – vol. 343 – p. 377-381 Abstr
8. Schuck A., Koenemann S., Matthees B., et al. Radiotherapy in the treatment of locoregional relapses of breast cancer//Brit. J. Rad. – 2002 – vol. 75 – p. 663-669
9. Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J. et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy//New Engl. J. Med. – 1997 – vol. 337.-P. 949-955.
10. Recht A., Gray R., Davidson N. E., et al. Local-regional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group//JCO – 1999 – vol. 17 – p. 1689 Abstr

COMBINED RADIATION THERAPY AND BREAST-CONSERVING SERGERY FOR PATINTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

V.P. HARCHENCO, V.V. KESHELAVA, E.A. SHUINOVA

Russian scientific centre of roentgenoradiology, Department of oncology and roentgenoradiology RPFU. Moscow, 117997, Profsovnaja st. 86, RSCRR

Purpose: to demonstrate the use of ^{59}Fe in oncology. Materials and methods: 58 patients with locally advanced breast cancer were treated with combined radiotherapy, including ^{59}Fe and radiotherapy, and breast conservation therapy. Conclusion: Achieved local control and patients survival results make the routine clinical application of suggested methodic a real aim.

Key words: locally advanced breast cancer, combined radiation therapy, breast conservation management.